



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 9/20	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/01805 (43) Date de publication internationale: 4 février 1993 (04.02.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00715 (22) Date de dépôt international: 21 juillet 1992 (21.07.92) (30) Données relatives à la priorité: 91/09245 22 juillet 1991 (22.07.91) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRES PROGRAPHARM [FR/FR]; Z.I. Saint-Arnoult, F-28170 Châteauneuf-en-Thymerais (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : COUSIN, Gérard [FR/FR]; 4, impasse de la Manée, F-28320 Gallardon (FR). BRUNA, Etienne [FR/FR]; 9, place Jean-Moulin, Résidence des Carreaux, F-28000 Chartres (FR). GEN-DROT, Edouard [FR/FR]; 24, rue de Dreux, Garnay, F-28500 Vernouillet (FR).		(74) Mandataires: KOCH, Gustave etc. ; Cabinet Plasseraud, 84, rue d'Amsterdam, F-75009 Paris (FR). (81) Etats désignés: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, PL, RO, RU, SD, SE, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: RAPIDLY DISINTEGRATABLE MULTIPARTICULATE TABLET (54) Titre: COMPRIME MULTIPARTICULAIRE A DELITEMENT RAPIDE (57) Abstract <p>A rapidly disintegratable multiparticulate tablet having a mixture of excipients which is suitable for imparting a disintegration rate such that the tablet disintegrates in the mouth in an extremely short time, particularly in less than sixty seconds. The tablet is characterized in that the active substance is present in the form of coated microcrystals or optionally coated microgranules.</p> (57) Abrégé <p>Comprimé multiparticulaire à délitement rapide dont le mélange d'excipients est propre à conférer une vitesse de délitement telle que sa désagrégation dans la cavité buccale se produit en un temps extrêmement court et notamment inférieur à 60 secondes, caractérisé par le fait que la substance active est présente sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés ou non.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LL	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

COMPRIME MULTIPARTICULAIRE A DELITEMENT RAPIDE

L'invention a pour objet un comprimé multiparticulaire à délitement rapide qui constitue une forme galénique pour administration orale et dont la vitesse de délitement est telle que, lorsqu'il est placé dans la cavité buccale et notamment sur la langue, il se désagrège en moins de 60 secondes pour fournir avec la salive présente une suspension aisée à avaler.

La vitesse de délitement est obtenue grâce à un mélange d'excipients qui comporte généralement un agent désintégrant pouvant être constitué par une carboxyméthylcellulose et un agent gonflant pouvant être constitué par de l'amidon modifié.

La substance active est mélangée aux excipients dont il vient d'être question, l'ensemble étant mis sous forme de comprimé après addition d'un agent lubrifiant tel que, par exemple, le stéarate de magnésium.

La Société Demanderesse a le mérite d'avoir trouvé qu'il était possible, de façon inattendue et surprenante, de faire comporter à un comprimé multiparticulaire à délitement rapide tel que défini plus haut, la substance active sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés ou non; ainsi, le praticien dispose d'un comprimé multiparticulaire à délitement rapide propre à faciliter l'absorption par le patient de substances actives les plus diverses et notamment celles dont le goût est particulièrement désagréable et de permettre l'absorption desdites substances actives sous des caractéristiques aussi diverses que la gastrorésistance et la libération contrôlée, les microcristaux enrobés et les microgranules enrobés ou non conservant, après mise sous forme de comprimé multiparticulaire, leurs propriétés initiales dont notamment le masquage du goût, la gastrorésistance et la libération contrôlée du principe actif.

En conséquence, le comprimé multiparticulaire à délitement rapide conforme à l'invention, qui est à usage humain et vétérinaire et dont le mélange d'excipients est propre à lui conférer une vitesse de délitement telle que sa désagrégation dans la cavité buccale se produit en un temps extrêmement court et notamment inférieur à 60 secondes, est caractérisé par le fait que la substance active est présente sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés ou non et à action modifiée ou non.

Selon un mode de réalisation avantageux du susdit comprimé, le mélange d'excipients comprend un ou plusieurs agents désintégrants du type carboxyméthylcellulose ou PVP réticulé insoluble, un ou plusieurs agents gonflants pouvant être constitués par une carboxyméthylcellulose, un amidon, un amidon modifié, par exemple un amidon carboxyméthylé, ou une cellulose microcristalline, et éventuellement un sucre de compression directe constitué par exemple de 92% de dextrose.

Selon un mode de réalisation avantageux, les comprimés conformes à l'invention, dans lesquels la substance active est présente sous forme de microcristaux enrobés, comportent, à titre de substance active, au moins l'une de celles du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiants, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraigneux, les médicaments influen-

çant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

10 Selon un autre mode de réalisation avantageux, les comprimés conformes à l'invention, dans lesquels la substance active est présente sous la forme de microgranules enrobés ou non à action modifiée ou non, comportent, à titre de substance active, au moins l'une de celles du

15 groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiantes, les hormones, les enzymes, les

25 antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques,

30 les antinauséux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

35

L'usage du comprimé conforme à l'invention est particulièrement pratique du fait qu'il est d'une très grande facilité d'utilisation pour tous les utilisateurs. Il peut être pris dans toutes conditions (travail, voyage et autres), sans verre ni eau. C'est une forme pharmaceutique "ambulatoire" qui peut remplacer avantageusement de nombreuses formes pharmaceutiques telles que les sachets, comprimés effervescents, ampoules buvables, gélules, comprimés traditionnels et autres.

Sa grande facilité d'administration est particulièrement intéressante lorsqu'il s'agit de faire absorber une substance thérapeutique par de jeunes enfants ou des personnes âgées, populations présentant souvent des difficultés de déglutition, c'est-à-dire conservant le médicament dans la bouche sans arriver à l'avaler. Contrairement au comprimé traditionnel ou à la gélule, le comprimé conforme à l'invention présente chez ces sujets un avantage de sécurité car, dès son introduction dans la bouche, il offre une protection thérapeutique.

D'autre part, il est important de souligner que, même avalé directement avec l'aide d'un peu d'eau par exemple, ce comprimé conserve sa rapidité de délitement dans l'estomac. Ce type d'administration ne poserait donc, lui non plus, aucun problème de sécurité.

De plus, le comprimé faisant l'objet de l'invention présente un grand avantage par rapport aux comprimés ou gélules simples. En effet, jusqu'à ce jour, les personnes devant avaler un comprimé ou une gélule dans des conditions telles que celles évoquées ci-dessus (travail, voyage, sans eau ni verre), l'avalaienent sans eau, ce qui est dangereux car alors le comprimé ou gélule peut se bloquer dans l'oesophage et causer ainsi un retard important dans l'absorption du principe actif ou même une ulcération au niveau de l'oesophage. De même, le fait que, d'une part, le principe actif soit enrobé et, d'autre part, qu'il se présente sous forme multiparticulaire,

empêche les principes actifs agressifs de provoquer des ulcérations de la muqueuse oesophagienne ou gastrique, phénomène parfois causé par certaines formes pharmaceutiques monolithiques, surtout lorsque le patient parvient à les avaler avec peu ou pas d'eau.

Un autre avantage réside dans le fait que le comprimé conforme à l'invention ne présente pas les inconvénients bien connus des comprimés effervescents qui sont par exemple le goût qui est très désagréable à l'enfant, la teneur élevée en sodium qui est gênante pour les patients soumis à un régime désodé et la nécessité de disposer d'eau et d'un verre pour son administration.

De plus, il permet la formulation de certains principes actifs qui ne se prêtent pas à une dissolution extracorporelle préalable et qui ne peuvent donc être envisagés que sous forme sèche, ce qui exclut leur emploi dans les comprimés effervescents; par conséquent, le comprimé de la présente invention présente tous les avantages des formes sèches, à savoir la stabilité et la facilité de conditionnement et de conservation.

D'autre part, cette nouvelle forme pharmaceutique peut éventuellement contenir deux ou plusieurs principes actifs habituellement incompatibles sans altérer leur stabilité.

Un autre avantage du comprimé conforme à l'invention est de permettre l'ingestion par le patient de doses de principe actif plus importantes que par le passé. En effet, le comprimé ne devant pas être avalé dans sa forme initiale mais après délitement dans la cavité buccale, sa taille peut être supérieure à celle d'une forme pharmaceutique classique devant être avalée sans gêner la prise du médicament.

Enfin, le comprimé conforme à l'invention présente tous les avantages des particules enrobées permettant d'obtenir notamment un masquage de goût, un caractère gastro-résistant, une libération prolongée ainsi que tous

les avantages des formes multiparticulaires à action modifiée ou non, à savoir une grande surface d'échange, la dispersion, moins de variations inter- et intra-individuelles, un effet très atténué de la vidange gastrique, du temps de transit intestinal, du pH dans le tube digestif, de la viscosité et donc de la nourriture et de la position du corps, sans manifestations toxiques locales.

Pour préparer les comprimés multiparticulaires à délitement rapide conformes à l'invention, on procède comme suit ou de façon analogue.

Dans le cas où la substance active est présente sous forme de microcristaux enrobés, on peut procéder comme indiqué ci-après.

Les microcristaux sont enrobés par un procédé en lui-même connu tel que, par exemple, le procédé en lit d'air fluidisé, la coacervation, la microencapsulation.

Le mélange d'excipients est alors préparé par granulation préalable par voie sèche ou humide.

Puis, les microcristaux enrobés sont mélangés à sec avec le mélange d'excipients avant d'être comprimés.

Pour la préparation du comprimé conforme à l'invention dans lequel la substance active est présente sous forme de microgranules enrobés ou non, on peut procéder comme indiqué ci-après.

Le principe actif est mis sous forme de microgranules par un procédé en lui-même connu tel que, par exemple, l'extrusion-sphéronisation, la fabrication en turbine, le lit d'air fluidisé et autres.

Une fois obtenus, ces microgranules sont éventuellement enrobés en turbine ou lit d'air fluidisé.

Le mélange d'excipients est alors préparé par granulation préalable par voie sèche ou humide.

Puis, les microgranules enrobés ou non sont mélangés à sec avec le mélange d'excipients avant d'être comprimés.

L'invention pourra être mieux comprise à l'aide des

exemples qui suivent et qui ne sont pas limitatifs mais relatifs à des modes de réalisation avantageux de l'invention.

EXEMPLE 1

5 Comprimé multiparticulaire à délitement rapide à base de cristaux enrobés de paracétamol.

On se propose de préparer des comprimés conformes à l'invention constitués comme suit.

Formule:

10	paracétamol enrobé (dont 6% d'éthylcellulose)	530 mg
	sucres de compression directe	160 mg
	cellulose microcristalline	90 mg
	polyvinylpyrrolidone réticulée	60 mg
	carboxyméthylcellulose sodique	50 mg
15	silice colloïdale	6 mg
	lubrifiant	4 mg
	édulcorant	25 mg
	arômes	15 mg
	trisilicate de magnésium	50 mg
20	Total	990 mg

Pour préparer ce comprimé, on procède comme suit.

On introduit les cristaux de paracétamol dans un appareil à lit d'air fluidisé et on pulvérise une solution d'éthylcellulose dans un mélange éthanol/acétone.

On tamise tous les excipients et on homogénéise le paracétamol enrobé avec les excipients dans un mélangeur à sec.

On procède à la répartition et à la mise en forme sur comprimeuse équipée de poinçons de diamètre 15 mm et rayon de courbure 20 mm.

La pression exercée est de 16 KNewtons ± 1 . La dureté des comprimés obtenus est de 100 Newtons ± 10 . Le temps de désagrégation dans la bouche est de 35 à 45 secondes.

EXEMPLE 2

Comprimé multiparticulaire à délitement rapide à base de cristaux enrobés de cimétidine.

On se propose de préparer des comprimés conformes à l'invention constitués comme suit.

Formule:

	cimétidine enrobée (dont 15,25% d'Eudragit E)	944 mg
	polyvinylpyrrolidone réticulée	89 mg
	stéarate de magnésium	5 mg
10	édulcorant	50 mg
	arômes	12 mg
		<hr/>
	Total	1100 mg

Pour préparer ce comprimé, on procède comme suit.

On introduit les cristaux de cimétidine dans un appareil à lit d'air fluidisé et on pulvérise une solution d'un copolymère de diméthyl-aminoéthyl-méthacrylate et d'esters neutres de l'acide méthacrylique connu sous la dénomination "Eudragit E" dans l'alcool.

On tamise tous les excipients et on homogénéise la cimétidine enrobée avec les excipients dans un mélangeur à sec.

On procède à la répartition et à la mise en forme sur comprimeuse équipée de poinçons de diamètre 16 mm et rayon de courbure 20 mm.

La pression exercée est de 20 KNewtons ± 1 . La dureté des comprimés obtenus est de 95 Newtons ± 10 . Le temps de désagrégation dans la bouche est de 15 à 20 secondes.

EXEMPLE 3

Comprimé multiparticulaire à délitement rapide à base de cristaux enrobés de paracétamol.

On se propose de préparer des comprimés conformes à l'invention constitués comme suit.

Formule:

	complexe paracétamol-codéine	
	(30 mg de codéine et 18,4% d'Eudragit*)	627,5 mg
	polyvinylpyrrolidone réticulée	90 mg
5	carboxyméthylcellulose sodique	70 mg
	amidon commercialisé sous la dénomination	
	"STARCH 1500"	100 mg
	édulcorant	40 mg
	arômes	22,5 mg
10		
	Total	950 mg

* L'Eudragit est un copolymère de l'acide méthacrylique.
Pour préparer ce comprimé, on procède comme suit.

On introduit les cristaux de paracétamol dans un
15 appareil à lit d'air fluidisé et on pulvérise de la
codéine dans une solution d'Eudragit E et Eudragit NE 30D
(polymère neutre d'esters de l'acide polyméthacrylique).

On tamise tous les excipients et on homogénéise le
paracétamol enrobé avec les excipients dans un mélangeur à
20 sec.

On procède à la répartition et à la mise en forme
sur comprimeuse équipée de poinçons de diamètre 16 mm et
rayon de courbure 20 mm.

La pression exercée est de 21 KNewtons ± 1 . La
25 dureté des comprimés obtenus est de 35 Newtons ± 5 . Le
temps de désagrégation dans la bouche est de 50 à 60
secondes.

EXEMPLE 4

Comprimé multiparticulaire à délitement rapide à base de
30 cristaux enrobés d'ibuprofène.

On se propose de préparer des comprimés conformes
à l'invention constitués comme suit.

Formule:

	ibuprofène (dont 10% d'éthylcellulose) .	440 mg
35	polyvinylpyrrolidone réticulée	120 mg

10

	amidon commercialisé sous la dénomination	
	"STARCH 1500"	235 mg
	édulcorant	48 mg
	arômes	52 mg
5	stéarate de magnésium	5 mg
	Total	900 mg

Pour préparer ce comprimé, on procède comme suit.

10 On introduit les cristaux d'ibuprofène dans un appareil à lit d'air fluidisé et on pulvérise une solution d'éthylcellulose dans l'éthanol.

On tamise tous les excipients et on homogénéise l'ibuprofène enrobé avec les excipients dans un mélangeur à sec.

15 On procède à la répartition et à la mise en forme sur comprimeuse équipée de poinçons de diamètre 16 mm et rayon de courbure 20 mm.

20 La pression exercée est de 15 KNewtons ± 1 . La dureté des comprimés obtenus est de 50 Newtons ± 5 . Le temps de désagrégation dans la bouche est de 15 à 20 secondes.

EXEMPLE 5

Comprimé multiparticulaire à délitement rapide à base de microgranules.

25 Formule:

	microgranules à libération prolongée de	
	doxycycline monohydrate (dont 100 mg de	
	principe actif)	225 mg
	cellulose microcristalline	142 mg
30	amidon commercialisé sous la dénomination	
	"SEPPISTAB ST 500"	98 mg
	aspartam	20 mg
	arômes	15 mg
	Total	500 mg

35

On fabrique les microgranules par montage de la

doxycycline en turbine à partir d'un grain neutre selon la technologie classique, les microgranules étant ensuite enrobés à l'aide d'Eudragit E en turbine.

5 On fabrique le comprimé par tamisage de tous les excipients, suivi d'une homogénéisation des microgranules de doxycycline avec les excipients dans un mélangeur à sec, puis d'une répartition et mise en forme sur compresseuse rotative équipée de poinçons de diamètre 12 mm et rayon de courbure 11 mm.

10 La pression exercée est de 20 KNewtons ± 1 . La dureté des comprimés obtenus est de 100 Newtons ± 10 . Le temps de désagrégation dans la bouche est de 10 à 20 secondes.

15 En suite de quoi on dispose d'un comprimé multiparticulaire à délitement rapide dont la constitution et le procédé de fabrication résultent suffisamment de ce qui précède pour qu'il soit inutile d'insister à ce sujet et à propos duquel il est rappelé que

20 - c'est un comprimé qui allie l'apport d'une technologie de haut niveau (contrôle de la libération, de la gastrorésistance, masquage du goût du principe actif) à une grande sécurité d'utilisation due à sa forme multiparticulaire par l'intervention de l'enrobage dans son
25 procédé de fabrication et au fait que son délitement soit assuré dans la cavité buccale,

- il constitue et permet une forme ambulatoire pouvant être adaptée à un grand nombre de principes actifs et à de forts dosages, ce qui auparavant n'existait pas,

30 - il offre une grande souplesse d'utilisation, la même forme pharmaceutique pouvant être délitée dans la bouche, dans un verre d'eau ou dans de la nourriture liquide ou semi-liquide, comme par exemple dans le yaourt pour les enfants ou nourrissons, ou dans la
35 nourriture animale dans le cas d'un usage vétérinaire,

- il constitue une seule et même forme pharmaceutique qui

- peut être prescrite à des personnes nécessitant des doses tout à fait variées; en effet, il peut être utilisé pour un principe actif donné dans son dosage maximal et être fabriqué de manière à être sécable en un ou plusieurs endroits de façon à pouvoir être administré dans sa totalité ou selon l'âge et les symptômes du patient, sous forme d'une partie divisible fonction de la forme du poinçon, étant souligné que le fait de pouvoir obtenir un comprimé multiparticulaire sécable n'était pas évident,
- il constitue, par conséquent, une forme pharmaceutique pouvant convenir à tous car elle offre une grande variété de moyens d'administration et de dosages, ce qui présente un avantage économique certain.
- Le fait qu'un seul produit puisse permettre, d'une part, des modes d'administration divers habituellement permis par plusieurs formes pharmaceutiques et, d'autre part, puisse générer plusieurs posologies habituellement obtenues en créant divers dosages (comprimés ou gélules de différentes concentrations par exemple) est un avantage économique primordial.
- En effet, au niveau industriel, cela se traduit par une seule ligne de fabrication au lieu de plusieurs lignes de fabrication correspondant chacune à chaque dosage et à chaque forme pharmaceutiques retenus.

REVENDICATIONS

1. Comprimé multiparticulaire à délitement rapide dont le mélange d'excipients est propre à conférer une vitesse de délitement telle que sa désagrégation dans la cavité buccale se produit en un temps extrêmement court et
5 notamment inférieur à 60 secondes, caractérisé par le fait que la substance active est présente sous la forme de microcristaux enrobés ou de microgranules enrobés ou non.

2. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé
10 par le fait que le mélange d'excipients comprend un ou plusieurs agents de désintégration, un ou plusieurs agents gonflants ou solubles.

3. Comprimé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le mélange d'excipients comprend un ou
15 plusieurs agents de désintégration du type carboxyméthyl-cellulose ou PVP réticulé insoluble, un ou plusieurs agents gonflants du type amidon, amidon modifié ou cellulose microcristalline et éventuellement un sucre de compression directe.

20 4. Comprimé selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé par le fait qu'il peut être délité dans la bouche, dans un verre d'eau ou dans de la nourriture liquide ou semi-liquide, comme par exemple du yaourt lorsqu'il s'agit d'un usage pédiatrique ou de la nourri-
25 ture pour animaux lorsqu'il s'agit d'un usage vétérinaire.

5. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'il comporte, sous forme de microcristaux enrobés, au moins l'une des substances du
30 groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibioti-ques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimu-
35 lants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les

suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiantes, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

6. Comprimé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait qu'il comporte, sous forme de microgranules enrobés, au moins l'une des substances du groupe comprenant les sédatifs gastro-intestinaux, les antiacides, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les vasodilatateurs coronariens, les vasodilatateurs périphériques et cérébraux, les anti-infectieux, les antibiotiques, les antiviraux, les antiparasitaires, les anticancéreux, les anxiolytiques, les neuroleptiques, les stimulants du système nerveux central, les antidépresseurs, les antihistaminiques, les antidiarrhéiques, les laxatifs, les suppléments nutritionnels, les immunodépresseurs, les hypocholestérolémiantes, les hormones, les enzymes, les antispasmodiques, les antiangoreux, les médicaments influençant le rythme cardiaque, les médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, les antimigraineux, les médicaments influençant la coagulabilité sanguine, les antiépileptiques, les myorelaxants, les médicaments utilisés dans le traitement du diabète, les médicaments utilisés dans le traitement des dysfonctions thyroïdiennes, les diurétiques, les anorexigènes, les antiasthmatiques, les expectorants, les antitussifs, les

mucorégulateurs, les décongestionnants, les hypnotiques, les antinauséeux, les hématopoïétiques, les uricosuriques, les extraits de végétaux, les agents de contraste.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00715

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁵ A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁵ A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 281 200 (GIST BROCADES N.V.) 7 September 1988 see claims 1,11,14 see page 4, line 17 - line 19 see page 4, line 43 - page 5, line 2 see page 5, line 13 - line 17 see page 5, line 31 - line 39 ---	1-6
X	EP,A,0 408 273 (E.R. SQUIBB & SONS) 16 January 1991 see claims 1,3 see page 3, line 6 - line 15 see page 4 ---	1-6
X	EP,A,0 255 002 (ALFA FARMACEUTICI S.P.A.) 3 February 1988 see claims 1,3,5 see page 3, line 1 - line 10 -----	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 October 1992 (08.10.92)

Date of mailing of the international search report

29 October 1992 (29.10.92)

Name and mailing address of the ISA:

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200715
SA 63061

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 08/10/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0281200	07-09-88	AU-B- 603870	29-11-90
		AU-A- 1252088	01-09-88
		JP-A- 63301820	08-12-88
		US-A- 4950484	21-08-90
EP-A-0408273	16-01-91	CA-A- 2019324	10-01-91
		JP-A- 3048623	01-03-91
		US-A- 5006344	09-04-91
EP-A-0255002	03-02-88	DE-A- 3778781	11-06-92
		JP-A- 63054316	08-03-88
		US-A- 4888178	19-12-89
		ZA-A- 8704577	19-01-88

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 92/00715

Demande internationale N°

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <div style="font-size: 1.2em; margin-top: 5px;">CIB 5 A61K9/20</div>		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	EP,A,0 281 200 (GIST BROCADES N.V.) 7 Septembre 1988 voir revendications 1,11,14 voir page 4, ligne 17 - ligne 19 voir page 4, ligne 43 - page 5, ligne 2 voir page 5, ligne 13 - ligne 17 voir page 5, ligne 31 - ligne 39 ---	1-6
X	EP,A,0 408 273 (E.R. SQUIBB & SONS) 16 Janvier 1991 voir revendications 1,3 voir page 3, ligne 6 - ligne 15 voir page 4 ---	1-6
X	EP,A,0 255 002 (ALFA FARMACEUTICI S.P.A.) 3 Février 1988 voir revendications 1,3,5 voir page 3, ligne 1 - ligne 10 -----	1-6
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> ^o Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </div> <div style="width: 45%;"> "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "&" document qui fait partie de la même famille de brevets </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.1em; margin-top: 5px;">08 OCTOBRE 1992</div>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em; margin-top: 5px;">29. 10. 92</div>	
Administration chargée de la recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 5px;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>	Signature du fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold; margin-top: 5px;">VENTURA AMAT A.</div>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200715
SA 63061

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 08/10/92
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0281200	07-09-88	AU-B-	603870	29-11-90
		AU-A-	1252088	01-09-88
		JP-A-	63301820	08-12-88
		US-A-	4950484	21-08-90

EP-A-0408273	16-01-91	CA-A-	2019324	10-01-91
		JP-A-	3048623	01-03-91
		US-A-	5006344	09-04-91

EP-A-0255002	03-02-88	DE-A-	3778781	11-06-92
		JP-A-	63054316	08-03-88
		US-A-	4888178	19-12-89
		ZA-A-	8704577	19-01-88
